Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van beta-fenethylamine (FEA), beta-methylfenethylamine (BMFEA) en N,N-dimethylfenethylamine (N,N-DMFEA)

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	08-10-2019 (concept) 01-04-2020 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

Onderwerp

Bij het toezicht op voedingssupplementen en kruidenpreparaten wordt het domein Bijzondere Eet- & Drinkwaren (BED) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) geconfronteerd met de aanwezigheid van een breed scala aan stoffen die na analyse aangetroffen worden in supplementen. BuRO heeft informatiebladen opgesteld met gegevens over de toxicologie en interacties van hordenine, higenamine, FEA (beta-fenethylamine), BMFEA (beta-methylfenethylamine), halostachine, icariin, isopropyloctopamine, methylsynefrine en N,N-DMFEA (N,N-dimethylfenethylamine).

Vraagstelling

BuRO vraagt het Front Office Voedsel- en Productveiligheid om waar mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde of bijvoorbeeld een effectniveau af te leiden voor hordenine, higenamine, FEA, BMFEA, halostachine, icariin, isopropyloctopamine, methylsynefrine en N,N-DMFEA op basis van de informatie die verzameld is in de informatiebladen.

Hierbij dient tevens nagegaan te worden of er mogelijk gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven en of het mogelijk is om "read across" toe passen indien onvoldoende informatie beschikbaar is over de betreffende stof. Een volledige review van de informatiebladen is niet noodzakelijk; een beperkte literatuursearch om na te gaan of geen essentiële informatie ontbreekt volstaat.

De hierboven genoemde stoffen worden door het Front Office individueel beoordeeld en gerapporteerd. Omdat FEA, BMFEA en N,N-DMFEA alle drie tot de klasse van fenethylamines behoren en structuurformules hebben die zeer verwant zijn aan elkaar, wordt verwacht dat deze stoffen gelijke farmacologische en toxicologische effecten hebben. Daarom zijn deze drie stoffen samen beoordeeld en in deze rapportage beschreven.

Conclusies

- FEA en BMFEA veroorzaken effecten op de hartfunctie en de bloeddruk. De aangetoonde effecten voor FEA zijn echter niet eenduidig. Van N,N-DMFEA wordt, op basis van de structurele verwantschap met andere stoffen met adrenerge werking, verwacht dat het ook cardiovasculaire effecten heeft. De structuren van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA behoren tot een klasse van stoffen waarvan vele psychoactief zijn. Op basis van de structuren wordt van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA ook verwacht dat ze psychoactief zijn.

- Er zijn dierstudies beschikbaar waarin gericht naar een aantal farmacologische parameters is gekeken na intraveneuze of intraperitoneale toediening. Er zijn geen orale toxiciteitsstudies beschikbaar die erop gericht waren mogelijke schadelijke gezondheidseffecten te onderzoeken.

- Er zijn geen humane studies beschikbaar waarin de effecten van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA zijn onderzocht na herhaalde en langdurige blootstelling.

- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld amfetamine, adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stoffen.

- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor FEA, BMFEA of N,N-DMFEA worden vastgesteld.

- In een beperkte orale studie bij mensen werden voor FEA effecten waargenomen bij een eenmalige dosering van 5 mg. Deze dosering kan worden beschouwd als effectniveau voor FEA. Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan dit effectniveau kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan of dezelfde of andere effecten kunnen optreden bij lagere doseringen dan het hierboven genoemde effectniveau kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijke effecten op de gezondheid kunnen optreden. Voor BMFEA en N,N-DMFEA kon vanwege de beperkte dataset geen effectniveau worden afgeleid.

- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) zou voor FEA resulteren in een TTC van 1800 µg/dag omdat FEA op basis van de structuurformule in Cramer Klasse I valt. Echter, gezien de werking als neuromodulator en neurotransmitter en op basis van de potentie van FEA hanteert het RIVM een TTC van 90 µg/dag (Cramer Klasse III) voor FEA. Cramer Klasse III volgt ook voor BMFEA en N,N-DMFEA volgens de analyse met het computermodel Toxtree 2.6.13. Daarom geldt voor alle drie de stoffen dat er bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag een lage kans is op schadelijke gezondheidseffecten. Voor FEA is het niet mogelijk een uitspraak te doen bij welke blootstelling tussen de 90 µg/dag en de 5 mg/dag er gezondheidsrisico's te verwachten zijn in mensen. Voor BMFEA en N,N-DMFEA is het niet mogelijk een uitspraak te doen bij welke blootstelling boven 90 µg/dag gezondheidsrisico's te verwachten zijn in mensen.

- Bij gelijktijdige inname met verwante stoffen kunnen de psychische effecten van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA versterkt worden. Ook de cardiovasculaire effecten kunnen versterkt worden bij gelijktijdige inname van andere, al dan niet verwante stoffen met cardiovasculaire effecten. Stoffen met een remmende werking op het enzym monoamino-oxidase (MAO) kunnen zorgen voor een

verhoogde concentratie en een langere werkingsduur van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA. Ook kunnen BMFEA en N,N-DMFEA een remmende werking hebben op bepaalde cytochroom P450-enzymen. Medicijnen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd zouden daarom door BMFEA en N,N-DMFEA beïnvloed kunnen worden.

- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met FEA, BMFEA of N,N-DMFEA innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, zwangere en lacterende vrouwen, sporters en mensen met overgewicht of hartklachten, en gebruikers van MAO-remmers.

Inleiding

FEA (fenylethylamine; ook genoemd 2-fenylethylamine, β-fenylethylamine en fenethylamine), BMFEA (β-methylfenethylamine, 2-fenylpropylamine, 1-amino-2-fenylpropaan) en N,N-DMFEA (N,N-dimethylfenethylamine; N,N-dimethyl-2-fenylethaan-1-amine; N,N-dimethyl-2-fenylethanamine; N,N-beta-dimethylfenylethylamine) zijn farmacologisch actieve stoffen die worden gebruikt in voedingssupplementen bedoeld voor gewichtsverlies en prestatiebevordering.

FEA komt van nature voor in bijvoorbeeld chocolade maar kan ook synthetisch vervaardigd worden. BMFEA wordt vooral aangetroffen in voedingssupplementen waaraan het als zogenaamd plantenextract van de plant *Acacia rigidula* is toegevoegd. Van BMFEA is het echter aangetoond dat het niet natuurlijk voorkomt in de bladeren van *Acacia rigidula* en synthetisch wordt geproduceerd. N,N-DMFEA is een natuurlijk alkaloïde dat voorkomt in de plant *Eria Jarensis.*

Vanwege de stimulerende eigenschappen staan FEA, BMFEA en N,N-DMFEA ('phenethylamine and its derivatives') op de lijst van stoffen die verboden zijn in wedstrijdverband van het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA)[1].

Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een gezondheidskundige grenswaarde[2] of een effectniveau[3] is af te leiden voor FEA, BMFEA en N,N-DMFEA waarbij onderzocht is of er gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven.

Aanpak

[1]https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2019_english_prohibited_list.pdf[2] Een gezondheidskundige grenswaarde geeft de hoeveelheid van een chemische stof aan waaraan een persoon kan worden blootgesteld zonder enig significant gezondheidsrisico. Er zijn verschillende gezondheidskundige grenswaarden, bijvoorbeeld voor blootstelling via de orale of inhalatieroute of voor eenmalige of levenslange blootstelling. Voor orale blootstelling wordt de gezondheidskundige grenswaarde meestal uitgedrukt in milligram/kilogram lichaamsgewicht/dag.

[2] Een gezondheidskundige grenswaarde geeft de hoeveelheid van een chemische stof aan waaraan een persoon kan worden blootgesteld zonder enig significant gezondheidsrisico. Er zijn verschillende gezondheidskundige grenswaarden, bijvoorbeeld voor blootstelling via de orale of inhalatieroute of voor eenmalige of levenslange blootstelling. Voor orale blootstelling wordt de gezondheidskundige grenswaarde meestal uitgedrukt in milligram/kilogram lichaamsgewicht/dag.

[3] In deze beoordeling wordt een effectniveau gedefinieerd als de laagste dosering waarbij effecten *zijn waargenomen* in de mens. Dit wil niet zeggen dat er geen lagere doseringen zijn waarbij effecten in de mens kunnen optreden, dit is echter niet onderzocht en daarom kan hier geen uitspraak over worden gedaan.

Het RIVM heeft zich voor het beantwoorden van de vraag over FEA, BMFEA en N,N-DMFEA gebaseerd op de informatiebladen over deze stoffen van BuRO (2018a; 2018b; 2018c) en een beperkte literatuurstudie naar aanvullende recente literatuur.

De relevante studies zijn nader bekeken om aanvullende informatie te verkrijgen, bijvoorbeeld over doseringen, lichaamsgewichten of behandelingsduren. Het RIVM heeft voor de overige studies niet structureel onderzocht of de informatie in de informatiebladen juist en volledig is. Er zijn daarnaast een aantal aanvullende relevante studies geïdentificeerd. Voor FEA is dat één rattenstudie over de effecten van FEA op de voedselinname en het lichaamsgewicht (Dourish et al., 1981), één muizenstudie over de neuronale en gedragseffecten van FEA (Sengupta et al., 2010) en een tweetal publicaties over vergiftigingsgevallen in de mens (Le Roux et al., 2014 en 2015). Voor BMFEA is een rattenstudie over de neurochemische en cardiovasculaire effecten geïncludeerd (Schindler et al., 2019). Voor N,N-DMFEA is geen aanvullende literatuur gevonden. Daarnaast is een reviewartikel over amfetamine geïncludeerd van De la Torre et al. (2004) en is informatie gebruikt over de kinetiek van amfetamine afkomstig van Toxnet (oorspronkelijke bron niet beschikbaar).

Samenvatting van de farmacologische en toxicologische studies van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA

Fenethylamine (FEA)
FEA is een lichaamseigen alkaloïde en amine dat fungeert als neuromodulator en neurotransmitter in met name het dopaminerge systeem. In de mens wordt FEA gesynthetiseerd door de decarboxylering van het aminozuur fenylalanine door het enzym aromatisch aminozuur decarboxylase. FEA behoort tot een chemische klasse van stoffen die monoamine modulatoren van het zenuwstelstel zijn. Veel van deze stoffen zijn psychoactief. Hieronder valt ook amfetamine, waar FEA veel op lijkt (Fig. 1).

Figuur 1. Chemische structuren van FEA (links) en amfetamine (rechts).

FEA wordt gemetaboliseerd door monoamino-oxidase (MAO) waarbij het wordt omgezet in fenylazijnzuur. Afhankelijk van het orgaan en de diersoort gebeurt dit door MAO-A, MAO-B of een combinatie van beide. Gerapporteerde halfwaardetijden variëren van een halve minuut in een muizenstudie tot 16 minuten in een studie met honden. Verschillende studies hebben aangetoond dat FEA door de bloed-hersenbarrière diffundeert.

Er zijn een aantal dierstudies gedaan naar de farmacologische effecten van FEA na intraveneuze of intraperitoneale toediening. In deze studies werd naar een beperkt aantal farmacologische parameters gekeken en deze studies waren niet gericht op het onderzoeken van mogelijke schadelijke gezondheidseffecten. Hierbij werden cardiovasculaire en neuronale effecten gezien na intraveneuze toediening. Effecten waren zowel een verlaagde als een verhoogde hartslag, een verhoogde perifere weerstand, een toegenomen pupildiameter en een verhoogde lichaamstemperatuur in honden bij eenmalige doseringen van 0,1 tot 17,5 mg/kg lg (Shannon et al., 1982; Liang et al., 1979), afname in cerebrale bloedstroom en het cerebrale zuurstofverbruik in bavianen bij

een dosering van 0,2 mg/kg lg per min (McCulloch et al., 1979) en een verlaagde gevoeligheid van bèta-adrenerge receptoren in ratten bij herhaalde dagelijkse doseringen van 10 mg/kg lg/dag gedurende 28 dagen (Paetsch et al., 1993). Neuronale effecten waren een toename in de afgifte van dopamine en acetylcholine, veranderde neuronale respons, een toename in de afgifte van tyramine en metabolieten, een verminderde hersenactiviteit en een afname van de activiteit van catechol-o-methyltransferase. Als gedragseffect werd in meerdere studies gevonden dat FEA tot een verhoogde locomotoractiviteit kan leiden.

Andere effecten van FEA die in farmacologische studies werden gezien waren gedragsveranderingen, kenmerkend voor het serotoninesyndroom (o.a. heen en weer bewegen of tremor van de kop, gespreide achterpoten), 'kippenvel' (piloerectie) en hyperreflexie in ratten bij eenmalige doseringen van 20-80 mg/kg lg (i.p.) (Sloviter et al, 1980). Daarnaast zijn in een studie van Dourish et al. (1983) beroertes waargenomen bij muizen na eenmalige doseringen van 125 tot 200 mg/kg lg (i.p.), welke afnamen bij voorbehandeling met bepaalde benzodiazepines en bij een verhoogd niveau van gamma-aminoboterzuur. Ook werd na een eerste intraperitoneale toediening van 50 mg FEA/kg lg een vermindering van de voedselinname in blootgestelde ratten gezien ten opzichte van de controlegroep. Het verschil in voedselinname tussen de blootgestelde en de controledieren bleef daarna gelijk gedurende de periode van 28 dagen waarin de ratten dagelijks 50 mg/kg lg kregen toegediend (Dourish et al., 1981). Ook werden depressie, angst, verminderde motorische activiteit en neurochemische veranderingen in muizen na herhaalde dagelijkse doseringen (i.p.) van 25 tot 75 mg/kg lg/dag gezien (Sengupta et al, 2010).

Naar de toxische effecten van FEA zijn vrijwel geen studies gedaan. Muizenembryo's die werden blootgesteld aan concentraties van 121,2 en 1211,8 mg/liter kweekmedium bleken zich niet meer te ontwikkelen en bij een concentratie van 12,2 mg/liter kweekmedium werd schade aan de neurale buis gedetecteerd, alsmede abnormaliteiten van schedel en aangezicht en een vermindering van dooierzakeiwit (Denno et al., 1990). Daarnaast zijn voor FEA op de website van ChemIDplus (Toxnet database) verschillende letale dosis (LD) waarden gepubliceerd op basis van proefdierstudies, verschillend in toedieningsroute. Orale LD-waarden die zijn gerapporteerd waren een LD_{Lo} van 800 mg/kg lg in ratten en een LD_{50} van 200 mg/kg lg in cavia's. De onderliggende studies zijn niet beschikbaar.

In de literatuur zijn diverse humane casussen gerapporteerd over vergiftigingen met stoffen die verwant zijn aan FEA (Le Roux et al., 2014; Le Roux et al., 2015). Tachycardie en hypertensie waren de meest voorkomende cardiovasculaire klachten. Daarnaast werden angst en hallucinaties gerapporteerd en waren verwijde pupillen en hoofdpijn de meest voorkomende neurologische symptomen. Alle casussen betroffen het recreatieve gebruik van aan FEA verwante stoffen, en de doseringen waren onbekend. Daarom kunnen deze casussen niet gebruikt worden voor het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde of een effectniveau in deze beoordeling.

In een humane studie van Lüthy et al. kregen 27 vrijwilligers eenmalig 25 mg histamine, 25 mg tyramine of 5 mg FEA in appelsap toegediend volgens een gerandomiseerd dubbelblind protocol (Luthy et al., 1983). De lichaamsgewichten van de vrijwilligers zijn onbekend, bij een aanname van een lichaamsgewicht van 60 kg komt dit overeen met respectievelijk ongeveer 415, 415 en 80 µg/kg lg. Na het drinken van appelsap met FEA werden door ongeveer een kwart van de vrijwilligers klachten gemeld als hoofdpijn, duizeligheid en een oncomfortabel gevoel.

Beta-methylfenethylamine (BMFEA)
BMFEA is een synthetisch geproduceerde amine en een isomeer van amfetamine (Fig. 2) en van BMFEA wordt dan ook gedacht dat het werkt als een sympathomimeticum, waarbij het de α- en β-adrenerge receptoren activeert. BMFEA is, net als amfetamine, een agonist van de trace amine-associated receptor (TAAR1-receptor). Deze receptor speelt een belangrijke rol in de regulatie van dopaminerge, serotonerge en adrenerge neuronen van het centrale zenuwstelsel. Zo is aangetoond dat BMFEA de afgifte van dopamine en noradrenaline kan stimuleren door interactie met dopamine- en noradrenalinetransporters. BMFEA is daarbij een factor tien minder potent dan amfetamine en heeft een hogere potentie voor de noradrenalinetransporters dan voor de dopaminetransporters.

Figuur 2. Chemische structuren van β-methylfenetylamine (BMFEA; links) en amfetamine (rechts).

Er is slechts één studie beschikbaar waarin de kinetiek van BMFEA is onderzocht. Mosnaim et al. (2013) toonden aan dat BMFEA wordt gemetaboliseerd door monoamine oxidase (MAO) en dat het in staat is door de bloed-hersenbarrière te diffunderen. Op basis van structurele overeenkomsten met amfetamine wordt van BMFEA verwacht dat de absorptie en eliminatie soortgelijk zal zijn aan die van amfetamine. Hiermee is de verwachting dat BMFEA, net als amfetamine, snel wordt opgenomen in de darmen, zich verspreidt over het hele lichaam, met hoge concentraties in de hersenen en het hersenvocht. Een groot deel van BMFEA zal, net als amfetamine, onveranderd worden uitgescheiden in de urine (De la Torre et al., 2004; Toxnet database amfetamine).

Wat betreft de farmacologische effecten van BMFEA zijn slechts een klein aantal studies gedaan. Een hondenstudie van Hartung et al. uit 1931 liet zien dat een intraveneuze toediening van BMFEA een verhogend effect heeft op de bloeddruk (dosering onbekend).

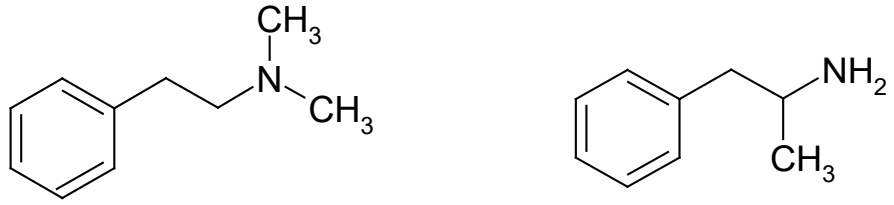
In een studie van Graham et al. (1944) leidde een eenmalige intraveneuze toediening van BMFEA van 1,4 mg/kg lg in een hond tot een toename in de bloeddruk van 50 mmHg. Hiermee was BMFEA voor het effect op bloeddruk een factor 500 minder potent dan adrenaline. In geïsoleerde longen van konijnen had BMFEA bronchoconstrictie tot gevolg (dosering onbekend). In een andere studie van Graham et al. (1945) leidde intraveneuze toediening van BMFEA ook tot een verhoogde bloeddruk in honden (dosis onbekend). In deze studie werd gerapporteerd dat BMFEA een factor 700 minder potent was dan adrenaline.

In een studie van Schindler et al. (2019) werd aangetoond dat eenmalige toediening van BMFEA (i.v., 3-30 mg/kg lg) een dosis-afhankelijk effect heeft op de bloeddruk in ratten. Er werden geen duidelijke effecten van BMFEA op de hartslag of de motorische activiteit waargenomen.

Er zijn, behalve LD_{50} studies, geen toxiciteitsstudies in dieren gedaan voor BMFEA. Hartung et al. (1931) rapporteerde een LD_{50} van 500 mg/kg in ratten (subcutane toediening) en een LD_{50} van 50 mg/kg in konijnen (intraveneuze toediening). Graham et al. (1944; 1945) rapporteerde een LD_{50}-waarde (intraveneuze toediening) van 50 mg/kg in ratten.

Wat betreft gegevens over effecten van BMFEA in mensen beperkt de literatuur zich tot één casus waarin een atlete wordt beschreven die na inname van een voedingssupplement met 290 mg BMFEA een hersenbloeding kreeg (Cohen et al., 2015). Een half uur na inname van het supplement kreeg de atlete symptomen als gevoelloosheid en onhandigheid in haar linker hand. De atlete herstelde binnen enkele dagen.

N,N-dimethylfenethylamine (N,N-DMFEA)
N,N-DMFEA is een stof die chemisch verwant is aan amfetamine (Fig. 3). Er wordt verwacht dat N,N-DMFEA, net als BMFEA en amfetamine, een agonist is van de trace amine-associated receptor 1 (TAAR-1). Een in vitro studie van Lewin et al. (2008) met ovariumcellen uit Chinese hamsters, getransfecteerd met TAAR-1, liet zien dat de potentie van N,N-DMFEA om de TAAR-1 te activeren (bepaald door de calciumflux te meten) echter veel lager is dan die van amfetamine (EC_{50} van 100,000 ± 50,000 nM voor N,N-DMFEA t.o.v. 935 ± 260 nM (S-stereo-isomeer amfetamine) en 920± 270 nM (R-stereo-isomeer amfetamine).



Figuur 3. Chemische structuren van N,N-DMFEA (links) en amfetamine (rechts).

De wetenschappelijke literatuur over N,N-DMFEA is zeer beperkt. Er zijn geen farmacologische of toxicologische studies over verschenen. Wel zijn er enkele studies gerapporteerd over de kinetiek van N,N-DMFEA.

De kinetiek van N,N-DMFEA werd onderzocht door Shinotoh et al. (1987) in muizen en mensen door middel van radioactief gelabeld N,N-DMFEA. Radioactief gelabeld N,N-DMFEA bleek na eenmalige intraveneuze toediening in muizen (< 2,3 µg/kg) snel opgenomen te worden in de hersenen, longen en met name de nieren. De radioactiviteit in de hersenen liet een piek zien 1 minuut na toediening. Hierna namen de concentraties gedurende 1 tot 5 minuten snel af. Daarna verliep de afname in radioactiviteit langzamer. N,N-DMFEA bleek te worden gemetaboliseerd door monoamino-oxidase B (MAO-B) naar fenylacetaldehyde en dimethylamine. Na eenmalige intraveneuze toediening van radioactief gelabeld N,N-DMFEA in mensen (< 18 µg; lichaamsgewicht onbekend) nam de radioactiviteit in de hersenen snel toe gedurende de eerste 4-6 minuten na toediening. Daarna bleef de radioactiviteit langzaam toenemen tot aan 60 minuten na toediening (einde experiment). Ophopingen van radioactiviteit werden gezien in de hersenstam, thalamus, basale ganglia, het cerebellum en de cerebrale cortex.

Uit een studie waarin radioactief gelabeld N,N-DMFEA intraveneus werd toegediend aan ratten en een aap (doseringen onbekend) bleek dat N,N-DMFEA in de hersenen wordt gesplitst door monoamino-oxidase in een hydrofiele dimethylaminegroep en een lipofiele

fenethylgroep (Halldin et al., 1989). De hydrofiele dimethylaminegroep passeert de bloedhersen-barrière niet en blijft daardoor langer aanwezig in de hersenen.

N,N-DMFEA lijkt specifiek een substraat te zijn van monoamino-oxidase B, en niet voor monoamino-oxidase A (Inou et al, 1985; Shinotoh et al., 1987).

Read across
Hierboven staat beschreven dat er op basis van de structuurovereenkomst van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA met amfetamine vergelijkbare effecten verwacht worden voor deze stoffen. Er is gekeken of het mogelijk is om naast deze kwalitatieve read across ook een kwantitatieve read across toe te passen tussen FEA, BMFEA en N,N-DMFEA en andere structureel verwante stoffen (amfetamine, adrenaline, efedrine en de stoffen genoemd in de inleiding). Er zijn echter onvoldoende *in vitro* en *in vivo* gegevens beschikbaar om uitspraken te doen over de *in vivo* humane potentie van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA, en de andere phenetylamine derivaten ten opzichte van amfetamine en ten opzichte van adrenaline, de natuurlijke ligand van de adrenerge receptoren. Met name omdat er geen toxicokinetische gegevens (opname, metabolisme, uitscheiding) beschikbaar zijn voor de fenethylamine derivaten is het niet mogelijk om kwantitatief iets te zeggen over de potentie of de (verwachte) effectniveaus van de fenethylamine derivaten.

Gezondheidskundige grenswaarde en effectniveau van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA
De lichaamseigen stof FEA is een primaire amine, afgeleid van fenylalanine, die fungeert als neuromodulator en neurotransmitter in met name het dopaminerge systeem. Net als veel structureel verwante stoffen is FEA psychoactief en heeft het effect op de hartfunctie en de bloeddruk. BMFEA, een synthetisch geproduceerde amine, behoort tot dezelfde chemische klasse aan stoffen als FEA. Van BMFEA is aangetoond dat het effect heeft op de hartfunctie en bloeddruk en het wordt verwacht dat BMFEA ook psychoactief is. Deze effecten worden op basis van de structuur ook verwacht voor N,N-DMFEA.

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde, dat wil zeggen een waarde waarbij naar verwachting geen effecten zullen optreden, af te leiden voor FEA.

In de dierstudies is FEA uitsluitend intraveneus, intraperitoneaal of subcutaan toegediend. In mensen is er één beperkte studie uitgevoerd waarin de effecten van orale toediening van FEA werden onderzocht. In deze studie werden effecten waargenomen bij een eenmalige orale dosering van 5 mg (80 µg/kg lg bij aanname van een lichaamsgewicht van 60 kg). Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan dit effectniveau kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan naar effecten bij lagere doseringen dan het hierboven genoemde effectniveau kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijke effecten op de gezondheid kunnen optreden.

Voor BMFEA en N,N-DMFEA is het op basis van de beschikbare gegevens eveneens niet mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde af te leiden. Ook is het voor BMFEA en N,N-DMFEA niet mogelijk een effectniveau vast te stellen door het ontbreken van toxicologische studies.

Het gebruik van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) benadering kan een indicatie geven bij welke blootstelling aan FEA, BMFEA en N,N-DMFEA er een lage kans bestaat op schadelijke effecten op de gezondheid. Volgens de analyse van FEA met het computermodel Toxtree 2.6.13 zou FEA in Cramer Klasse I moet worden ingedeeld met

een bijbehorende TTC van 1800 µg/dag. Echter, gezien de werking als neuromodulator en neurotransmitter, en de potentie van de stof acht het RIVM een TTC van 1800 µg/dag niet van toepassing op FEA. Het effectniveau van 5 mg/dag ligt namelijk minder dan een factor 3 hoger dan de TTC van 1800 µg/dag. Daarom wordt in deze beoordeling van FEA uitgegaan van de TTC van 90 µg/dag voor Cramer Klasse III. Deze ligt een factor 56 onder het effectniveau van 5 mg/dag. Cramer Klasse III volgt ook voor BMFEA en N,N-DMFEA volgens de analyse met de computermodellen Derek Nexus 6.0.1 (using Knowledge Base 2019 v1.1) en ToxTree v3.1. Voor FEA, BMFEA en N,N-DMFEA geldt daarom dat bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag er een lage kans is op schadelijke effecten op de gezondheid. Voor FEA is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten bij een blootstelling tussen de 90 µg/dag (TTC) en 5 mg/dag (effectniveau). Voor BMFEA en N,N-DMFEA, waarvoor geen effectniveau kan worden vastgesteld, geldt dat het op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk is een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten bij een blootstelling hoger dan 90 µg/dag (TTC). Achtergrondinformatie over de TTC benadering en details over de toepassing van de TTC benadering voor FEA, BMFEA en N,N-DMFEA is te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogrisicogroepen

FEA, BMFEA en N,N-DMFEA worden gemetaboliseerd door ofwel MAO-A en B (FEA en BMFEA), ofwel alleen MAO-B (N,N-DMFEA). Verschillende studies hebben laten zien dat de remming van MAO-A of MAO-B een toename in de hoeveelheid FEA in de hersenen veroorzaakt waarmee de effecten van FEA versterkt kunnen worden. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor BMFEA en N,N-DMFEA (bij remming van MAO-B). Er zijn daarom interacties mogelijk met medicijnen die een remmende werking hebben op deze enzymen (b.v. sommige antidepressiva).

Een onderzoek van Liu et al. (2016) toonde dat BMFEA en N,N-DMFEA een remmende werking hadden op bepaalde cytochroom P450-enzymen (CYP2D6 en CYP3A4). De plasmaconcentratie van medicijnen die door deze enzymen worden omgezet zou daardoor beïnvloed kunnen worden door gelijktijdig gebruik van N,N-DMFEA, en daarmee mogelijk de werking van deze medicijnen.

Bij gelijktijdige inname met amfetamine of andere verwante stoffen kunnen de effecten van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA versterkt worden. Dit geldt ook voor de cardiovasculaire effecten van FEA en BMFEA, die bij gelijktijdige inname van andere, al dan niet verwante, stoffen met cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden. Voor N,N-DMFEA zijn geen gegevens over effecten op het cardiovasculaire systeem beschikbaar. Gezien de structurele overeenkomst met FEA en BMFEA is het aannemelijk dat ook N,N-DMFEA cardiovasculaire effecten kan veroorzaken.

Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met FEA, BMFEA of N,N-DMFEA (al dan niet gecombineerd met andere stimulerende stoffen) innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, en zwangere en lacterende vrouwen en mensen met hartklachten. Hierbij geldt dat de doelgroep van supplementen met FEA, BMFEA of N,N-DMFEA, namelijk sporters, een groter risico loopt omdat de effecten op het hart- en vaatstelsel versterkt kunnen worden bij grote lichamelijke inspanning. Ook mensen met overgewicht zijn gevoeliger voor de schadelijke effecten van deze supplementen omdat ze een groter risico lopen op hart- en vaatziekten. Hoewel geneesmiddelen die een remmende werking op MAO hebben nog

slechts beperkt worden voorgeschreven lopen personen die deze medicatie gebruiken ook een hoger risico op schadelijke effecten van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA.

Conclusies

- FEA en BMFEA veroorzaken effecten op de hartfunctie en de bloeddruk. De aangetoonde effecten voor FEA zijn echter niet eenduidig. Van N,N-DMFEA wordt, op basis van de structurele verwantschap met andere stoffen met adrenerge werking, verwacht dat het ook cardiovasculaire effecten heeft. De structuren van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA behoren tot een klasse van stoffen waarvan vele psychoactief zijn. Op basis van hun structuur wordt van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA ook verwacht dat ze psychoactief zijn.

- Er zijn dierstudies beschikbaar waarin gericht naar een aantal farmacologische parameters is gekeken na intraveneuze of intraperitoneale toediening. Er zijn geen orale toxiciteitsstudies beschikbaar die erop gericht waren mogelijke schadelijke gezondheidseffecten te onderzoeken.

- Er zijn geen humane studies beschikbaar waarin de effecten van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA zijn onderzocht na herhaalde en langdurige blootstelling.

- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van FEA, BMFEA en N,N-DMFEA met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld amfetamine, adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stoffen.

- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor FEA, BMFEA of N,N-DMFEA worden vastgesteld.

- In een beperkte orale studie bij mensen werden voor FEA effecten waargenomen bij een eenmalige dosering van 5 mg. Deze dosering kan worden beschouwd als effectniveau voor FEA. Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan dit effectniveau kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan of dezelfde of andere effecten kunnen optreden bij lagere doseringen dan het hierboven genoemde effectniveau kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijke effecten op de gezondheid kunnen optreden. Voor BMFEA en N,N-DMFEA kon vanwege de beperkte dataset geen effectniveau worn afgeleid.

- Toepassing van de ‘threshold of toxicological concern’ (TTC) zou voor FEA resulteren in een TTC van 1800 µg/dag omdat FEA op basis van de structuurformule in Cramer Klasse I valt. Echter, gezien de werking als neuromodulator en neurotransmitter en op basis van de potentie van FEA hanteert het RIVM een TTC van 90 µg/dag (Cramer Klasse III) voor FEA. Cramer Klasse III volgt ook voor BMFEA en N,N-DMFEA volgens de analyse met het computermodel Toxtree 2.6.13. Daarom geldt voor alle drie de stoffen dat er bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag een lage kans is op schadelijke gezondheidseffecten. Voor FEA is het niet mogelijk een uitspraak te doen bij welke blootstelling tussen de 90 µg/dag en de 5 mg/dag er gezondheidsrisico’s te verwachten zijn in mensen. Voor BMFEA en N,N-DMFEA is het niet mogelijk een uitspraak te doen bij welke blootstelling boven 90 µg/dag gezondheidsrisico’s te verwachten zijn in mensen.

- Bij gelijktijdige inname met verwante stoffen kunnen de psychische effecten van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA versterkt worden. Ook de cardiovasculaire effecten kunnen versterkt worden bij gelijktijdige inname van andere, al dan niet verwante stoffen met cardiovasculaire effecten. Stoffen met een remmende werking op het enzym monoamino-oxidase (MAO) kunnen zorgen voor een verhoogde

concentratie en een langere werkingsduur van FEA, BMFEA of N,N-DMFEA. Ook kunnen BMFEA en N,N-DMFEA een remmende werking hebben op bepaalde cytochroom P450-enzymen. Medicijnen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd zouden daarom door BMFEA en N,N-DMFEA beïnvloed kunnen worden.

- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met FEA, BMFEA of N,N-DMFEA innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, zwangere en lacterende vrouwen, sporters en mensen met overgewicht of hartklachten, en gebruikers van MAO-remmers.

Referenties

BuRO (2018a). Informatieblad FEA.

BuRO (2018b). Informatieblad BMFEA.

BuRO (2018c). Informatieblad N,N-DMFEA.

Cashin, C.H., *Effect of sympathomimetic drugs in eliciting hypertensive responses to reserpine in the rat, after pretreatment with monoamineoxidase inhibitors.* Br J Pharmacol, 1972. 44(2): p. 203-9.

ChemIDplus, Toxnet database. Website: https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/phenylethylamine

Cohen et al., *Hemorrhagic stroke probably caused by exercise combined with a sports supplement containing β-methylphenylethylamine (BMPEA): a case report.* Ann Int Med, 2015. 162 (12): p. 879-880.

De la Torre R., et al., *Clinical pharmacokinetics of amfetamine and related substances.* Clin Pharmacokinet, 2004. 43 (3): p. 157-185.

Denno, K.M. and T.W. Sadler, *Phenylalanine and its metabolites induce embryopathies in mouse embryos in culture.* Teratology, 1990. 42(5): p. 565-70.

Dourish, C. T. and A. A. Boulton. *The effects of acute and chronic administration of beta-phenylethylamine on food intake and body weight in rats.* Prog Neuropsychopharmacol, 1981. 5(4): p. 411-414.

Dourish, C.T. and S.J. Cooper, *Pharmacology of beta-phenylethylamine-induced seizures in mice.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1983. 7 (4-6): p. 787-790.

Dzoljic, M.R., J. Bruinvels, and I.L. Bonta, *Desynchronization of electrical activity in rats induced by deprenyl--an inhibitor of monoamine oxidase B--and relationship with selective increase of dopamine and beta-phenylethylamine.* J Neural Transm, 1977. 40(1): p. 1-12.

FAO/WHO 2006.Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 934, pp. 93 and 100. Meeting 65, Geneva, Switzerland.

Graham et al., *Some comparative pharmacological actions of beta-hydroxy and methoxy phenyl-n-propylamines*. J Pharmacol and Exp Ther, 1944. 81 (4): p. 360-367.

Graham et al., *Phenyl propyl and phenyl isopropyl amines. Changes in pharmacological action on substitution of phenyl nucleus and amino nitrogen.* Ind Eng Chem, 1945. 37: p. 149-151.

Halldin et al., *^{11}C-labelling of dimethylphenethylamine in two different positions and biodistribution studies.* Int J Rad Appl Instrum A, 1989. 40 (7): p. 557-560.

Hartung et al., *Amino alcohols. VI. The preparation and pharmacodynamic activity of four isomeric phenylpropylamines.* J Am Chem Soc, 1931. 53 (5): p. 1875-1879.

Inou et al., *Radioactive N,N-Dimethylphenylethylamine: a selective radiotracer for in vivo measurement of monoamine oxidase-B activity in the brain.* J Neurochem, 1985. 44 (1): p. 210-216.

Karoum, F., L.W. Chuang, and R.J. Wyatt, *Presence and distribution of phenylethylamine in the rat spinal cord.* Brain Res, 1981. 225(2): p. 442-5.

Lewis, R.J., *Saxs Dangerous Properties of Industrial Materials.* 9th ed ed. Vol. 1-3. 1996, New York: Van Nostrand Reinhold.

Le Roux, G., et al., *Phenethylamine poisonings reported in a French Poison Control Center.* Clinical Toxicology, 2014. 52: p. 358-359.

Le Roux, G., et al., *Recreational phenethylamine poisonings reported to a French poison control center.* Drug and Alcohol Dependence, 2015. 154: p. 46-53.

Liang, C.S. and D. Sprecher, *Cardiovascular actions of beta-phenylethylamine.* Am J Physiol, 1979. 236(4): p. H592-5.

Liu et al., *Cytochrome P450 2D6 and 3A4 enzyme inhibition by amine stimulants in dietary supplements.* Drug Test Analysis, 2016. 8: p. 307-310.

Luthy, J. and C. Schlatter, *[Biogenic amines in food: effects of histamine, tyramine and phenylethylamine in the human].* Z Lebensm Unters Forsch, 1983. 177(6): p. 439-43.

McCulloch, J. and A.M. Harper, *Factors influencing the response of the cerebral circulation to phenylethylamine.* Neurology, 1979. 29(2): p. 201-7.

Mosnaim, A.D., et al., *Rat brain-uptake index for phenylethylamine and various monomethylated derivatives.* Neurochem Res, 2013. 38(4): p. 842-6.

Paetsch, P.R., G.B. Baker, and A.J. Greenshaw, *Induction of functional down-regulation of beta-adrenoceptors in rats by 2-phenylethylamine.* J Pharm Sci, 1993. 82(1): p. 22-4.

Schindler et al., *The supplement adulterant β-methylphenethylamine increases blood pressure by acting at peripheral norepinephrine transporters.* J Pharmacol Exp Ther, 2019. 369: p. 328-336.

Sengupta, T. and K. P. Mohanakumar, *2-Phenylethylamine, a constituent of chocolate and wine, causes mitochondrial complex-I inhibition, generation of hydroxyl radicals and depletion of striatal biogenic amines leading to psycho-motor dysfunctions in Balb/c mice*. Neurochemistry International, 2010. 57(6): p. 637-646.

Shannon, H.E., E.J. Cone, and D. Yousefnejad, *Physiologic effects and plasma kinetics of beta-phenylethylamine and its N-methyl homolog in the dog.* J Pharmacol Exp Ther, 1982. 223(1): p. 190-6.

Shinotoh et al., *Kinetics of [^{11}C]N, N-Dimethylphenylethylamine in mice and humans: potential for measurement of brain MAO-B activity.* J Nucl Med, 1987. 28: p. 1006-1011.

Sloviter et al., *Serotonergic properties of β-phenethylamine in rats.* Neuropharmacol, 1980. 19: p. 1071-1074.

Toxnet database on amphetamine. Website: https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3287

Bijlage 1 Risicobeoordeling van voedingssupplementen en TTC-benadering

Threshold of toxicological concern

De threshold of toxicological concern (TTC) benadering is een pragmatisch hulpmiddel om de risicobeoordeling te faciliteren van stoffen die in lage hoeveelheden in voedsel aanwezig zijn (EFSA en WHO, 2016). De TTC-benadering wordt gebruikt wanneer er beperkte gegevens zijn over de toxiciteit van stoffen en is ontwikkeld als een tool om stoffen te identificeren waarvoor aanvullende gegevens nodig zijn om de gezondheidsrisico's te kunnen beoordelen (EFSA, 2012; EFSA, 2018). De TTC benadering is gebaseerd op het concept dat voor stoffen een drempelwaarde voor blootstelling van mensen kan worden bepaald, waaronder een lage kans bestaat op een gezondheidsrisico voor de mens, de zogenaamde TTC-waarde (Kroes et al., 2004). Er zijn TTC-waardes voor vijf stofklassen: (potentieel) genotoxische stoffen die mogelijk carcinogeen zijn, neurotoxische organofosfaten of carbamaten, en stoffen behorend tot drie zogeheten Cramer-klassen. Verder zijn er ook een aantal stofgroepen geïdentificeerd waarvoor de TTC strategie niet toepasbaar is (bijvoorbeeld aflatoxinen, steroïden, polychloordibenzodioxines. Zie EFSA, 2012; 2018).
De indeling in Cramer-klassen, zoals initieel voorgesteld door Cramer et al. (1978), gebeurt op basis van de chemische structuur van de stoffen en de op basis daarvan verwachte toxiciteit.

- Cramer Klasse I: Stoffen met eenvoudige chemische structuren die efficiënt worden gemetaboliseerd tot onschuldige afbraakproducten. Voor deze stoffen wordt aangenomen dat ze weinig toxisch zijn, zoals bijvoorbeeld normale bestanddelen van het lichaam.
- Cramer Klasse II: Stoffen die structuren bevatten die minder onschadelijk zijn dan klasse I-stoffen, maar geen structurele kenmerken bevatten die wijzen op toxiciteit zoals die stoffen van klasse III. Klasse II omvat bijvoorbeeld normale componenten van voedsel.
- Cramer Klasse III: Stoffen waarvan op basis van hun structuur niet kan worden aangenomen dat ze veilig zijn, of waarvan de structuur zelfs een significante toxiciteit kan suggereren of reactieve functionele groepen heeft.

Voor de (potentieel) genotoxische stoffen, neurotoxische carbamaten en organofosfaten, en de stoffen uit de drie Cramer klassen zijn TTC waardes van orale blootstelling bepaald, waaronder een lage kans bestaat op een gezondheidsrisico voor de mens. Voor de Cramer klassen stoffen zijn TTC-waardes berekend op basis van de no-observed-adverse-effect-levels (NOAEL's) van een grote groep stoffen en met toepassing van een veiligheidsfactor (Munro et al., 1996). Eenzelfde benadering is gebruikt om een TTC-waarde voor neurotoxische organofosfaten en carbamaten vast te stellen (Kroes et al., 2004; EFSA, 2012). Voor potentieel genotoxische stoffen is een TTC-waarde afgeleid op basis van gegevens uit de Carcinogenic Potency Database (Kroes et al., 2004). Een gedetailleerde beschrijving van de afleiding van de TTC-waardes wordt gepresenteerd in onder meer EFSA (2012; 2018), WHO (2009) en EFSA en WHO (2016).

In Tabel 1 zijn de vijf klassen van stoffen met hun TTC-waardes weergegeven.

Tabel 1Overzicht vijf klassen van stoffen met bijbehorende TTC-waarde

Stofclassificatie	**TTC-waarde in µg/persoon*/dag**	**TTC-waarde in µg/kg lg/dag**
Potentieel genotoxische stoffen	0,15	0,0025

Organofosfaten en carbamaten	18	0,3
Cramer Klasse III	90	1,5
Cramer Klasse II	540	9,0
Cramer Klasse I	1800	30

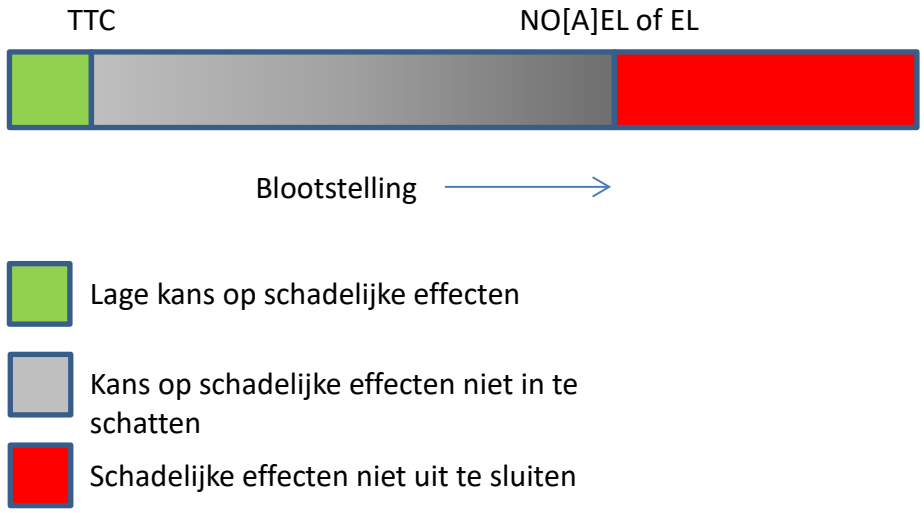
*: Hierbij wordt uitgegaan van een persoon van 60 kg.

Computermodellen voor indeling in TTC klassen.
Er zijn computermodellen als hulpmiddel ontwikkeld om stoffen in de verschillende TTC-klassen in te delen. Voordat deze modellen gebruikt mogen worden moet eerst uitgesloten worden dat de stof een neurotoxische carbamaat of organofosfaat is, en bepaald worden of deze tot een stofgroep behoort waarvoor de TTC-benadering niet gebruikt mag worden. Deze modellen, zoals Toxtree[4] en de OECD QSAR Toolbox[5], passen onder meer de Cramer criteria toe. Ook geven ze aan of op basis van de moleculaire structuur de stof potentieel genotoxische eigenschappen heeft.

Risicobeoordeling van voedingssupplementen met de TTC benadering.
Voedingssupplementen worden ingenomen met het oogmerk om een bepaald effect te sorteren, bijvoorbeeld het bevorderen van het prestatievermogen of gewichtsverlies. De actieve stoffen uit deze voedingssupplementen zullen daarom veelal worden ingenomen in hoeveelheden in de orde van grootte van milligrammen per dag. Voor veel van deze stoffen is er weinig bekend over de farmacologische en toxicologische werking. In het algemeen beperken de gegevens zich tot één specifiek effect van de stof, bijvoorbeeld de werking op hartfunctie en bloedvaten. Uit de beschikbare gegevens kan niet altijd geconcludeerd worden of de stof al of niet schadelijk is voor de mens. Soms is voor de onderzochte effecten een no-observed-[adverse]-effect-level (NO[A]EL) in de mens bekend, maar vaak zijn alleen doseringen getest die een effect op de onderzochte parameters hebben (effect-level, EL) en is er weinig aandacht voor en vrijwel geen informatie over de werking en de toxiciteit van het supplement op andere organen of weefsels. Niettemin kan wel worden gesteld dat als de blootstelling aan een stof hoger is dan de NO[A]EL voor het effect dat onderzocht is, of hoger is dan de blootstelling waarbij effecten zijn gerapporteerd, dat dan een gezondheidsrisico niet kan worden uitgesloten. Wanneer de farmacologische en toxicologische dataset ontoereikend is, zoals hierboven beschreven, is het niet mogelijk om een veilig niveau van blootstelling (drempelwaarde; gezondheidskundige grenswaarde) vast te stellen voor blootstellingen die lager zijn dan de gerapporteerde effectniveaus, waaronder de NOAEL voor het onderzochte effect. In dit geval zou de TTC benadering toegepast kunnen worden om toch iets te kunnen zeggen over de mogelijke gezondheidsrisico's. Hierbij moet worden opgemerkt dat volgens EFSA een overschrijding van het TTC niveau aanleiding geeft tot het uitvoeren van een niet-TTC aanpak, met andere woorden een risicobeoordeling op basis van (te genereren) gegevens. Hiervan zullen we in dit kader afwijken omdat voor stoffen in voedingssupplementen juist het ontbreken van voldoende gegevens om een uitspraak over hun veiligheid te kunnen doen het probleem is, en er toch een uitspraak nodig is. Wanneer de blootstellingschatting aan een stof lager uitkomt dan zijn TTC-waarde is er een lage kans op schadelijke effecten (EFSA, 2019). Bij een blootstelling aan een actieve stof in het voedingssupplement die ligt tussen de TTC-waarde en de NOE[A]L of EL

[4] Toxtree: https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool of http://toxtree.sourceforge.net/
[5] OECD QSAR Toolbox: http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm.

(figuur 1) is het echter niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten. Naarmate de blootstelling dichterbij de EL ligt is de kans dat er nadelige gezondheidseffecten optreden groter. De mate waarin de effecten optreden kan niet worden ingeschat.



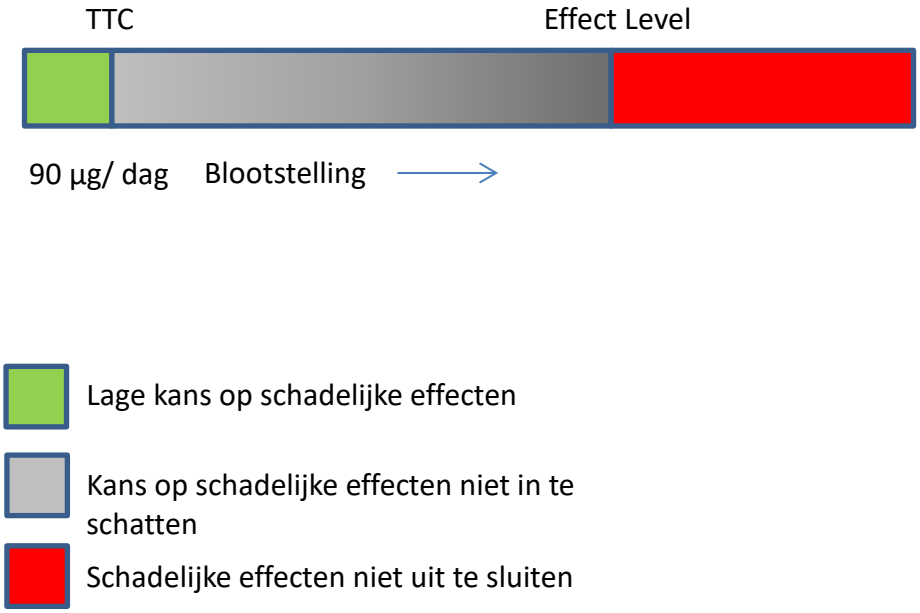
Figuur 1. Inschatting van gezondheidsrisico's voor stoffen waarvoor de toxicologische dataset te beperkt is om een gezondheidskundige grenswaarde af te leiden.

Het gebruik van het TTC concept voor FEA, BMFEA en N,N-DMFEA

FEA, BMFEA en N,N-DMFEA zijn farmacologisch actieve stoffen die worden gebruikt in voedingssupplementen bedoeld voor gewichtsverlies en prestatiebevordering. Er zijn slechts weinig gegevens over de farmacologische en vooral toxicologische effecten van deze stoffen beschikbaar. Er is één beperkte studie beschikbaar waarin een orale dosis van 5 mg FEA (ongeveer overeenkomend met 80 µg/kg lg, uitgaande van een lichaamsgewicht van 60 kg) tot klachten als hoofdpijn, duizeligheid en een oncomfortabel gevoel leidde. Vanaf deze dosis kunnen voor FEA daarom gezondheidseffecten worden verwacht. Het is niet bekend bij welke dosis FEA geen gezondheidseffecten teweegbrengt en bij doseringen onder de 5 mg/dag kunnen (schadelijke) gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Voor BMFEA en N,N-DMFEA is het op basis van de beperkte beschikbare studies niet mogelijk een effectniveau af te leiden, waarboven schadelijke gezondheidseffecten te verwachten zijn.

FEA, BMFEA en N,N-DMFEA behoren niet tot een stofgroep waarvoor de TTC benadering niet van toepassing is en zijn geen organofosfaten of carbamaten. Toxtree en Derek identificeerden in de chemische structuur van de drie stoffen geen groepen waarvan verwacht wordt dat ze genotoxiciteit kunnen veroorzaken. Op basis van de chemische structuur en de verwachte toxiciteit volgt voor FEA de TTC van 1800 µg/dag (30 µg/kg lg/dag) van Cramer Klasse I. Echter, gezien de werking als neuromodulator en neurotransmitter, en de potentie van de stof acht het RIVM een TTC van 1800 µg/dag niet van toepassing op FEA. Het effectniveau van 5 mg/dag ligt namelijk minder dan een factor 3 hoger dan de TTC van 1800 µg/dag. Daarom wordt in deze beoordeling van FEA uitgegaan van de TTC van 90 µg/dag voor Cramer Klasse III. Voor BMFEA en N,N-DMFEA volgt ook een TTC van 90 µg/dag van Cramer Klasse III. Deze ligt een factor 56 onder het effectniveau van 5 mg/dag.
In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met FEA, BMFEA en/of N,N-DMFEA alleen door volwassenen worden ingenomen. Indien deze producten

ook gebruikt worden door kinderen kan de blootstelling per kg lichaamsgewicht hoger zijn.
Gezien hun Cramer classificatie geldt voor zowel FEA, BMFEA als N,N-DMFEA dat bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag er een lage kans is op schadelijke effecten.
Voor FEA kan voor volwassenen worden geconcludeerd dat bij een blootstelling gelijk aan of meer dan 5 mg/dag (effectniveau) een gezondheidsrisico niet kan worden uitgesloten. Er kan geen uitspraak worden gedaan over de kans op gezondheidseffecten bij een blootstelling tussen 90 µg/dag (=TTC) en 5 mg/dag (=effectniveau). Voor BMFEA en N,N-DMFEA geldt voor volwassenen dat bij een blootstelling boven de TTC van 90 µg/dag er geen uitspraak kan worden gedaan over de kans op gezondheidseffecten.



Figuur 2. Inschatting van gezondheidsrisico's voor FEA, BMFEA, N,N-DMFEA.

Referenties

Cramer GM, Ford RA and Hall RL, 1978. Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. Food Cosmet Toxicol, 16, 255-276.

EFSA and WHO (European Food Safety Authority and World Health Organization), 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA Supporting Publications, 13, 2397-8325.

EFSA Scientific Committee, 2012. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal, 10, 2750.

EFSA Scientific Committee, 2018. DRAFT Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal 2018; volume(issue):NNNN, 22 pp. doi:.efsa.20YY.NNNN

FAO/WHO, 2009. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental Health Criteria 240.

Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG and Wurtzen G, 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food Chem Toxicol, 42, 65-83.

Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG, 1996. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem Toxicol, 34, 829-867.